



(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:
18.10.2000 Bulletin 2000/42

(51) Int Cl.⁷: **C07C 323/52**, C07C 323/12,
C07D 257/04, C07D 263/10,
A61K 31/19, A61K 31/10,
A61K 31/41, A61K 31/42

(21) Numéro de dépôt: **00401002.1**

(22) Date de dépôt: **11.04.2000**

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorité: **15.04.1999 FR 9904745**

(71) Demandeur: **L'OREAL**
75008 Paris (FR)

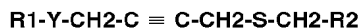
(72) Inventeurs:
• **Maignan, Jean**
93290 Tremblay en France (FR)
• **Michel, Serge**
06330 Roquefort Les Pins (FR)
• **Genard, Sylvie**
75012 Paris (FR)

(74) Mandataire: **Renard, Emmanuelle**
L'OREAL-DPI
6 rue Bertrand Sincholle
92585 Clichy Cedex (FR)

(54) **Composés (poly)thia-alcynoiques et leurs dérivés, compositions les comprenant et leur utilisation**

(57) L'invention concerne des composés de formule générale (I)

ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques ou cosmétiques.



Description

[0001] L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés (poly)thia-alcynoïques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

[0002] Ces composés de formule générale (I), conformes à l'invention ont une activité vis-à-vis de la transactivation des récepteurs de type PPARs et plus particulièrement des récepteurs du sous-type PPAR- α et trouvent des applications en particulier dans le traitement des affections inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde, le lupus et le psoriasis notamment.

[0003] On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire en particulier pour réguler le métabolisme des lipides cutanés, restaurer la fonction barrière cutanée ou promouvoir la différenciation et inhiber la prolifération épidermique.

[0004] Il est connu qu'un certain nombre de substances jouent un rôle important dans le processus inflammatoire de la peau telles que l'acné, les dermatoses, comme par exemple le psoriasis, l'eczéma, etc. Ces substances, parmi lesquelles les prostaglandines, les acides hydroxyeicosatétraénoïques, les thromboxanes et les leucotriènes, ont toutes une origine commune qui est l'acide arachidonique (voir en particulier « VOORHEES-Leukotrienes and other Lipoxygenase Products in the Pathogenesis and Therapy of Psoriasis and Other Dermatoses » Arch. Dermatol., Vol. 119, Juillet 1983, 541-547).

[0005] La formation de ces substances résulte essentiellement de la transformation après libération de l'acide arachidonique lié par une liaison ester aux lipides présents dans l'épiderme (par exemple les phospholipides).

[0006] On a déjà préconisé antérieurement, pour le traitement des maladies de la peau, soit des inhibiteurs de la cyclooxygénase empêchant la formation des prostaglandines tels que l'indométhacine, la vitamine E, etc... ; ou alors des substances susceptibles d'inhiber les lipoxygénases tels que l'acide eicosatétraénoïque.

[0007] On a également proposé pour le traitement du psoriasis l'acide eicosatétraénoïque-5, 8, 11, 14 ainsi que l'acide eicosatriénoïque-5, 8, 11 et leurs esters d'alkyle inférieurs, notamment dans le brevet US-A-4 190 669 ou bien le remplacement du groupement méthylène en position-3 dans la structure de l'acide eicosatriénoïque-5, 8, 11 ou de l'acide eicosatétraénoïque-5, 8, 11, 14, par un hétéroatome tel que le soufre ou par un groupement sulfoxyde ou sulfone, notamment dans le brevet EP 342 115.

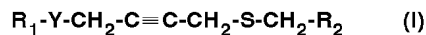
[0008] La demanderesse a découvert que, de façon surprenante, en raccourcissant la longueur de la chaîne des acides gras insaturés de type thiaeicosa(poly)énoïque, on obtenait des produits activateurs des récepteurs de type PPARs et plus particulièrement des activateurs sélectifs pour un sous-type de récepteurs PPAR- α .

[0009] Ces acides présentent en outre l'avantage d'être d'un prix de revient beaucoup plus intéressant que leurs homologues à chaîne plus longue.

[0010] La demanderesse a découvert également que, de façon surprenante, en remplaçant le groupement méthylène en position-8 dans la chaîne de l'acide gras thia-3 insaturé par un hétéroatome tel que le soufre ou par un groupement sulfoxyde ou sulfone, on obtenait également des activateurs des récepteurs de type PPARs et plus particulièrement des activateurs sélectifs pour un sous-type de récepteurs PPAR- α .

[0011] L'invention a donc pour objet ces nouveaux acides ainsi que leurs dérivés tels que les esters et amides.

[0012] Les composés selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- Y représente :

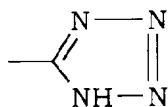
- (a) un radical $-S(O)_t$,
t est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2,
- (b) un radical $-CH_2-$,
- (c) un radical $-C \equiv C-$,
- (d) un radical $-C = C-$,

- R_1 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 18 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 18 atomes de carbone, ou un radical alkynyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 18 atomes de carbone, ce radical pouvant en outre comprendre un ou plusieurs atomes d'oxygène et/ou atomes d'azote et/ou atomes de soufre,

étant entendu que :

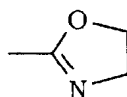
- lorsque Y représente (b), alors R_1 comprend un nombre d'atomes compris entre 1 et 12 inclusivement, et de préférence compris entre 4 et 12 inclusivement, et de manière encore plus préférentielle entre 6 et 12 inclusivement,
- lorsque Y représente (c), alors R_1 comprend un nombre d'atomes compris entre 1 et 10 inclusivement, et de préférence compris entre 4 et 10 inclusivement, et de manière encore plus préférentielle entre 6 et 10 inclusivement,
- lorsque Y est différent de (b) et que R_1 est un radical insaturé ou comporte un hétéroatome, alors l'insaturation et/ou l'hétéroatome de R_1 ne peuvent pas être en position α par rapport à Y,
- R_2 représente :

(a) un radical tétrazolyle de formule



(b) un radical nitrile,

(c) un radical oxazolinyle de formule



(d) un radical $-\text{CH}_2\text{OR}_3$,

(e) un radical $-\text{CO-R}_4$,

R_3 et R_4 ayant les significations données ci-après,

- R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou polyhydroxyalkyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone, un radical cycloaliphatique ayant de 3 à 6 atomes de carbone, R_3 pouvant en outre représenter un radical tétrahydropyrranyle,
- R_4 représente :

(a) un atome d'hydrogène,

(b) un radical alkyle inférieur,

(c) un radical $-\text{NR}'(\text{R}'')$,

R' et R'' ayant les significations données ci-après,

(d) un radical $-\text{OR}_5$

R_5 ayant la signification donnée ci-après,

- R_5 représente :

(a) un atome d'hydrogène,

(b) un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 18 atomes de carbone,

(c) un radical monohydroxyalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

(d) un radical polyhydroxyalkyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone et comprenant de 2 à 5 groupes hydroxyles,

(e) un radical aryle

(f) un radical aralkyle éventuellement substitué par :

- un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 18 atomes de carbones,
- un ou plusieurs radicaux $-\text{CO-R}'''$,
- un ou plusieurs radicaux $-\text{O-R}'''$,

R''' ayant la signification donnée ci-après,

- R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical alkényle ayant de 3 à 4 atomes de carbone, un radical cycloaliphatique ayant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide aminé ou de sucre aminé, ou encore pris ensemble forment un hétérocycle,
- R''' représente un atome d'hydrogène, ou une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 18 atomes de carbone.

[0013] L'invention vise également les sels des composés de formule (I) lorsque R₂ représente une fonction acide carboxylique et les isomères géométriques et optiques desdits composés de formule (I).

[0014] Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels par addition d'une base, il s'agit de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de sels de zinc, de magnésium ou de strontium, d'une amine organique ou les sels d'ammonium quaternaires, lorsqu'ils comportent au moins une fonction acide libre.

[0015] Lorsque les composés de l'invention se présentent sous forme de sels, par addition d'un acide, il s'agit de sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables obtenus par addition d'un acide minéral ou organique, en particulier l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, acétique, citrique, fumarique, hémisuccinique, maléique et mandélique.

[0016] Selon la présente invention, on entend par radical alkyle inférieur un radical linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et, de préférence, les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, n-butyle, tertibutyle, pentyle ou hexyle.

[0017] Par radical alkyle on entend un radical linéaire ou ramifié ayant de 1 à 18 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène. Parmi les atomes d'halogène, on préfère un atome de fluor, de chlore ou de brome.

[0018] Les radicaux alkyles sont choisis de préférence parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, pentyle, hexyle, ou 2-éthyl-hexyle, octyle, nonyle, décyle, dodécyle, dodécanyle, tétradécanyle ou tridécanyle.

[0019] Par radical alkényle on entend un radical linéaire ou ramifié ayant de 1 à 18 atomes de carbone comportant une ou plusieurs doubles liaisons et de préférence les radicaux allyle, butényle, hexényle, octényle, décényle, dodécényle, ou tétradécényle.

[0020] Par radical alkyne on entend un radical linéaire ou ramifié ayant de 1 à 18 atomes de carbone comportant une à plusieurs triple liaisons et de préférence les radicaux propynyle, butyne-2-yle, pentyn-2-yle, hexyn-2-yle, octyn-2-yle, décyn-2-yle, ou dodécyn-2-yle.

[0021] Par radical monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

[0022] Par radical polyhydroxyalkyle, on entend un radical contenant de 2 à 6 atomes de carbone et de 1 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou un résidu de pentaérythritol.

[0023] Par radical cycloaliphatique ayant de 3 à 6 atomes de carbone, on entend de préférence un radical cyclopropyle, un radical cyclopentyle ou un radical cyclohexyle.

[0024] Par radical aryle, on entend un radical phényle, éventuellement substitué par au moins un halogène, un alkyle inférieur, un hydroxyle, un alkoxy, une fonction nitro, un radical polyéther ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle inférieur.

[0025] Par radical aralkyle, on entend un radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitués par au moins un halogène, un alkyle inférieur, un hydroxyle, un alkoxy, une fonction nitro, un radical polyéther ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle inférieur.

[0026] Par reste d'acide aminé, on entend un reste dérivant de l'un des 20 acides aminés de configuration L ou D constitutifs des protéines des mammifères, et il s'agit de préférence d'un reste dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.

[0027] Par reste de sucre aminé, on entend de préférence ceux dérivant de la glucosamine, de la galactosamine, de la mannosamine ou de la méglumine.

[0028] Par hétérocycle, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou mono ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

[0029] Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

- le dithia-3,8 tridécanylo-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16 hexadécyne-5-oate de méthyle,
- l'acide tridécanylo-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16 dithia-3,8 hexadécyne-5-oïque,

- le dithia-3,8 docosyne-5oate de méthyle,
- l'acide dithia-3,8 docosyne-5oïque,
- le dithia-3,8 hexadécyne-5oate de méthyle,
- l'acide dithia-3,8 hexadécyne-5oïque,
- 5 - l'acide thia-3 hexadécyne-5oïque,
- le dithia-3,8 heptadécyne-5oate de méthyle,
- l'acide dithia-3,8 heptadécyne-5oïque,
- l'acide thia-3 heptadécadiyne-5,8oïque,
- l'acide thia-3 octadécadiyne-5,8oïque,
- 10 - l'acide thia-3 pentadécadiyne-5,8oïque,
- l'acide thia-3octadecatriyne-5,8,11oïque,
- l'acide thia-3octadecayne-5oïque,
- l'acide thia-3heptadecatriyne-5,8,11oïque,
- l'acide thia-3heptadecayne-5oïque,
- 15 - l'acide thia-3hexadecatriyne-5,8,11oïque,
- l'acide thia-3hexadecadiyne-5,8oïque,
- l'acide thia-3pentadecatriyne-5,8,11oïque,
- l'acide thia-3pentadecayne-5oïque,
- l'acide thia-3tetradecayne-5oïque,
- 20 - l'acide thia-3 heptadecatriyne-5,8,11oïque

[0030] Selon la présente invention, les composés de formule (I) plus particulièrement préférés sont ceux pour lesquels au moins l'une des, et de préférence toutes les, conditions suivantes sont remplies:

- 25 - R2 est un radical -CO-R4,
- R4 est un radical hydroxyle,
- Y est choisi parmi
- le radical (c) et R1 est un radical alkyle ayant de 4 à 10 atomes de carbone,
- 30 ou le radical (a) dans lequel t égal 0 et R1 est un radical alkyle ayant de 4 à 12 atomes de carbone,
- ou le radical (b) et R1 est un radical fluoré ayant de 4 à 12 atomes de carbone,

[0031] La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I), en particulier selon les schémas réactionnels donnés aux **figures 1, 2, 3, 4 5, 6 et 7**.

[0032] Ainsi lorsque Y correspond à un méthylène ou à une triple liaison, les composés de formule (I) conformes à l'invention peuvent être préparés par mise en oeuvre de l'un des deux procédés représentés aux **figures 1 et 2**.

[0033] Le premier procédé (**figure 1**) consiste à préparer l'anion d'un alcyne de formule (1) avec une base forte tel qu'un halogénomagnésien d'alkyle puis à le faire réagir avec un excès de dihalogéno-1,4-butyne pour former le dérivé 1-halogéno-2,5-diyne (2). Certains alcynes sont commerciaux comme par exemple l'heptyne-1 ou le décayne-1. Les autres alcynes de formule $R_1-C\equiv C-H$ sont préparés en faisant réagir l'acétylure de sodium sur l'halogénure R_1-X correspondant.

Les dérivés triynes-2,5,8 (4) sont obtenus par réaction du dérivé (2) avec le dianion de l'alcool propargylique. L'alcool triyne (3) ainsi obtenu est transformé en halogénure correspondant pour conduire au dérivé 1-halogéno-2,5,8-triynes de structure (4).

Les halogénures alcyniques (2) ou (4) conduisent par traitement avec le dianion de l'acide thioglycolique ou avec le thiolate d'un mercaptan aux composés de l'invention de formule (I) pour lesquels Y correspond à une triple liaison, R_1 étant soit un radical alkyle saturé soit un radical alkyle comportant une insaturation en particulier une liaison acétylénique située en β de Y, soit encore un radical alkyle perfluoré.

[0034] Le dianion de l'acide thioglycolique est formé en traitant ce dernier avec 2 équivalents de base. Le thiolate d'un mercaptan est préparé avec un équivalent de base. Cette base est minérale ou organique, les bases préférées étant la soude, la potasse ou le méthylate de sodium.

[0035] Après réaction du dianion de l'acide thioglycolique sur l'halogénure d'alcyne, l'acide thia-3-alcynoïque de formule (I) est purifié par cristallisation dans un solvant approprié lorsque c'est un solide à température ordinaire, ou par chromatographie sur gel de silice pour un composé liquide à cette température. Après réaction de l'anion d'un alkylmercaptan avec l'halogénure d'alcyne, l'ester de l'acide thia-3-alcynoïque obtenu est généralement purifié par chromatographie sur colonne de silice.

[0036] Le deuxième procédé (**figure 2**) consiste à préparer directement des intermédiaires alcyniques dont la triple

liaison est en position 2 par rapport à la fonction présente en bout de chaîne.

[0037] Le "chaînon propyne" est greffé par l'intermédiaire de l'alcool propargylique sur un halogénure d'alkyle de formule 5 lorsque l'alcool 6 n'est pas commercial. L'alcool alcyne 6 est transformé en halogénure 7 correspondant lorsque 7 n'est pas commercial. L'élongation de la chaîne est réalisée en greffant le dianion de l'alcool propargylique. L'alcool obtenu est ensuite transformé en halogénure correspondant 2 qui peut également être obtenu selon la figure 1. Cet halogénure 2 traité par le dianion de l'alcool propargylique conduit à l'alcool 3 qui est à son tour transformé en halogénure 4.

Par exemple, la préparation de l'halogéno-1-tétradécadiyne-2,5 est décrite dans le brevet français 2 584 400.

Le dianion de l'alcool propargylique est préparé en traitant cet alcool par 2 équivalents basiques. Les bases utilisées sont des bases fortes telles que les organolithiens comme par exemple le n-butyllithium ou des organomagnésiens tels que l'halogénomagnésien d'éthyle ou de propyle dans un solvant anhydre, de préférence un éther comme un tétrahydrofurane ou le diéthyl éther. Après réaction de ce dianion et acidification du milieu réactionnel, l'alcool alcyne est purifié par distillation ou recristallisation. Cet alcool est traité dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2-éthane, ou un éther, par un trihalogénure de phosphore ou un mélange triphénylphosphine, tétrahalogénure de carbone. L'halogénure d'alcyne ainsi obtenu est purifié, selon son mode de préparation, par distillation (lorsque sa stabilité le permet), ou par chromatographie.

[0038] Ainsi, lorsque Y correspond à atome de soufre, les composés de formule (I) conformes à l'invention peuvent être préparés par mise en oeuvre de l'un des deux procédés représentés aux figures 3 et 4.

[0039] Le premier procédé (figure 3) consiste à préparer les composés de l'invention à partir de l'ester 8 obtenu par réaction de l'anion du thioglycolate d'alkyle tel que le thioglycolate de méthyle, que l'on fait réagir avec le dichloro-1,4-butyne utilisé en excès de façon à favoriser la réaction de monosubstitution. L'halogénoester 8 ainsi obtenu est alors mis en réaction avec les anions des mercaptans de structure R_1-SH . Ces réactions sont réalisées dans des solvants dipolaires usuels tels que les alcools comme le méthanol ou les éthers comme le tétrahydrofurane.

[0040] Il est entendu que le thiolate R_1S^- peut réagir sur un excès de 1,4-dichloro-2-butyne pour former l'alcyne $R_1-S-CH_2-C\equiv C-CH_2-Cl$ pouvant à son tour réagir avec le dianion de l'acide thioglycolique ou le thiolate d'un mercaptan pour former les dérivés de structure (I) (figure 4).

[0041] Les acides carboxyliques de structure (I) peuvent être transformés en esters correspondants suivant les méthodes usuelles de transformation d'un acide carboxylique en ester, c'est à dire par réaction d'un alcool en milieu acide ou par réaction de déplacement de l'halogène d'un halogénure d'alkyle par la fonction carboxylate de sodium ou de potassium de l'acide (I) ou encore en faisant réagir une forme activée des acides de formule (I) sur un alcool R_5-OH . Par forme activée, on entend l'intermédiaire formé, par addition à une solution d'acide, de carbonyldiimidazole (CDI), de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ou de tout autre réactif destiné à former une forme activée d'acide, choisi parmi ceux connus dans la littérature (figure 5).

[0042] Une autre voie de préparation est de faire réagir le thiolate d'un thioglycolate d'alkyle traité par 1 équivalent de base sur un halogénure de formule 2, 4 ou 7.

[0043] Les amides rentrant dans la définition de la formule générale (I) dans laquelle R_2 désigne le groupe COR_4 et R_4 le radical amino $-NR'(R'')$ conformes à l'invention, sont obtenus en faisant réagir une forme activée des acides de formule (I) sur une amine dans un solvant organique. Cette forme activée de l'acide peut être, soit un chlorure d'acide, soit un anhydride ou encore l'intermédiaire formé par addition à une solution d'acide, de carbonyldiimidazole (CDI), de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ou de tout autre réactif destiné à former une forme activée d'acide, choisi parmi ceux connus dans la littérature. Cette dernière réaction est conduite de préférence en milieu solvant tel que le diméthylformamide ou encore un solvant chloré comme le dichlorométhane ou le dichloro-1,2-éthane. Cette réaction se déroule selon le schéma réactionnel donné à la figure 6.

[0044] Lorsque les thioglycolamides sont facilement accessibles, les amides peuvent être obtenus directement sans passer par l'intermédiaire de l'acide de formule (I) en traitant les halogénures 2, 4 ou 7 par le thiolate formé au préalable à partir du thioglycolamide 9. Ce dernier est préparé par action d'une amine $H-NR'(R'')$ sur le thioglycolate d'éthyle $HS-CH_2-CO_2Et$ (figure 7).

Cette méthode est en effet plus simple. On prépare les halogénures 2, 4 ou 7 d'une part, et le sel de potassium ou de sodium du thioglycolamide 9 d'autre part, dans le méthanol ou l'éthanol. Les halogénures 2, 4 ou 7 ne sont pas purifiés et leur mélange réactionnel est directement ajouté à une solution du thioglycolamide salifié par 1 équivalent de base.

[0045] Les composés de l'invention présentent des propriétés d'activation des récepteurs de type PPARs. Plus particulièrement les composés de l'invention présentent des propriétés d'activation sélective des récepteurs du sous-type PPAR- α .

[0046] Par activateur des récepteurs de type PPAR- α , on entend selon l'invention tout composé qui présente dans un test de transactivation, tel que décrit dans Kliewer et al., Nature 358, 771-774, 1992, une AC50 relative au PPAR- α inférieure ou égale à 10 μM . De préférence, l'activateur des récepteurs de type PPAR- α présente une AC50 relative au PPAR- α inférieure ou égale à 3,5 μM et avantageusement inférieure ou égale à 3 μM .

[0047] De préférence, l'activateur des récepteurs de type PPAR- α est sélectif, c'est à dire qu'il présente un rapport

R1 d'AC50 relative au PPAR- α sur l'AC50 relative aux autres sous-types de PPAR (PPAR- δ ou PPAR- γ) inférieur ou égal à 10^{-1} . De préférence, R1 est inférieur ou égale à 0,05, et plus avantageusement inférieur ou égale à 0,02.

[0048] Une AC50 est la concentration en composé "activateur" nécessaire pour présenter 50% de l'activité d'une molécule de référence. Cette activité est déterminée à l'aide d'une enzyme (luciférase) rapporteuse de l'activation due au composé via un des récepteurs PPARs, et plus particulièrement de type PPAR- α .

[0049] L'activité des récepteurs de type PPARs et plus particulièrement des sous-type PPAR- α a fait l'objet de nombreuses études. L'ensemble des références suggèrent un rôle des récepteurs de type PPARs dans la régulation du métabolisme et l'homéostasie des lipides.

On peut citer à titre indicatif la publication intitulée "Differential Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Subtypes During the Differentiation of Human Keratinocytes", Michel Rivier et al., J. Invest. Dermatol 111, 1998, p 1116-1121, dans laquelle sont répertoriées un grand nombre de références bibliographiques concernant les récepteurs de type PPARs.

Les PPAR α sont impliqués dans le contrôle de l'inflammation.

L'utilisation des activateurs des récepteurs de type PPAR- α pour restaurer la fonction barrière, promouvoir la différenciation et inhiber la prolifération épidermique a été décrite dans la demande de brevet internationale WO 98/32444.

De plus, l'utilisation des activateurs des récepteurs de type PPAR- α et/ou PPAR- γ pour traiter les désordres cutanés liés à une anomalie de la différenciation des cellules épidermiques a été décrite dans la publication de Michel Rivier et al., J. Invest. Dermatol 111, 1998, p 1116-1121.

Les désordres cutanés liés à une anomalie de la différenciation des cellules épidermiques sont notamment le psoriasis, l'eczéma, le lichen plan, les lésions de la peau associées à un lupus, les dermatites, telles que les dermatites atopique, séborrhéique ou solaire, les kératoses, telles que la kératose séborrhéique, sénile, actinique, photo-induite ou folliculaire, l'acné vulgaire, les kélôïdes, les nevi, les verrues, les ichtyoses et les cancers cutanés.

[0050] Les composés de formule (I) selon l'invention, trouvent une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et plus particulièrement pour réguler le métabolisme des lipides cutanés, pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches.

[0051] L'utilisation d'au moins un composé de formule (I) permet également de restaurer la fonction barrière cutanée et/ou de promouvoir la différenciation et d'inhiber la prolifération épidermique. Par rapport aux produits connus antérieurement, ces composés de formule (I) ont l'avantage de présenter en plus d'autres propriétés intéressantes, notamment des propriétés anti-inflammatoires ou apaisantes, ce qui en fait des composés moins irritants et donc mieux tolérés.

[0052] La présente invention vise donc une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition se présentant notamment sous forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampoing.

[0053] La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques est comprise entre 0,0001 et 3 % en poids, de préférence entre 0,001 et 1 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

[0054] La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) tels que décrits ci-dessus.

[0055] Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

- 1) les affections dermatologiques liées à une anomalie de la différenciation des cellules épidermiques et, notamment, le psoriasis, l'eczéma, le lichen plan, les lésions de la peau associées à un lupus, les dermatites, telles que les dermatites atopique, séborrhéique ou solaire, les kératoses, telles que la kératose séborrhéique, sénile, actinique, photo-induite ou folliculaire, l'acné vulgaire, les kélôïdes, les nevi, les verrues, les ichtyoses et les cancers cutanés;
- 2) les affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation telles que l'arthrite;

[0056] La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

[0057] La présente invention a donc aussi pour objet une composition pharmaceutique destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, caractérisée par le fait qu'elle comporte, dans un support pharmaceutiquement acceptable au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques, ou un de ses sels. D'autres caractéristiques, aspects, objets et avantages de l'invention apparaîtront encore plus clairement à la lecture de la description qui va suivre, ainsi que des divers exemples concrets, mais nullement limitatifs, destinés à l'illustrer.

[0058] L'administration de la composition selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale ou topique. De préférence, la composition pharmaceutique est conditionnée sous une forme convenant à une application par voie topique.

[0059] Par voie entérale, la composition, plus particulièrement la composition pharmaceutique, peut se présenter sous formes de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, la composition peut se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion

ou pour injection.

[0060] Les composés sont utilisés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,001 mg/kg à 100 mg/kg en poids corporel en 1 à 3 prises.

[0061] Par voie topique, la composition pharmaceutique selon l'invention est plus particulièrement destinée au traitement de la peau et des muqueuses et peut se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elle peut également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Cette composition par voie topique peut se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse.

[0062] Les composés sont utilisés par voie topique à une concentration généralement comprise entre 0,001 % et 10 % en poids, de préférence entre 0,01 et 1 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

[0063] Les compositions telles que décrites précédemment peuvent bien entendu en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféique ou l'acide kojique; des émoullissants; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des antibactériens, des caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-triynoïque, leurs esters et amides et enfin les rétinoïdes.

[0064] Ces compositions peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

[0065] Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à ces compositions de telle manière que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par l'addition envisagée.

[0066] On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés. Dans ce qui suit ou ce qui précède, les pourcentages sont donnés en poids sauf mention contraire.

[0067] Les différents produits de cette invention sont préparés à partir des intermédiaires halogénés dont la préparation est décrite dans les exemples 1, 6, 9, 13, 16, 18, et 20.

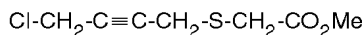
Exemple 1:

Préparation du Chloro-7 thia-3 heptyne-5oate de méthyle

[0068] A une solution de 2 ml de thioglycolate de méthyle dans 20ml de méthanol à 10°C sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte (pour que la température n'excède pas 15°C) 4.22 ml d'une solution à 30% de méthylate de sodium dans le méthanol. Le mélange est maintenu 30 mn sous agitation puis additionné à une solution de 6.1 ml de dichloro-1,4-butyne-2 dans 25 ml de méthanol sous atmosphère inerte. On maintient sous agitation 6 heures à température ambiante puis le milieu réactionnel est versé sur 100 ml d'eau acide (98ml d'eau+2ml H₂SO₄ concentré) puis extrait 3 fois par de l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. Le dichloro-1,4-butyne-2 en excès dans l'huile ainsi obtenue est éliminé par distillation sous pression réduite. Le culot de distillation huileux obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂) conduisant à deux grammes de chloro-7 thia-3 heptyn-5 oate de méthyle sous forme d'huile jaune pâle (Rendement 65%).

RMN ¹H 200MHz CDCl₃: 3.39 (s, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.15 (t, 2H).

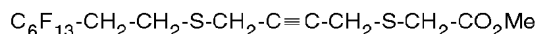
RMN ¹³C 50 MHz CDCl₃: 20.16, 30.45, 32.41, 52.42, 78.25, 81.67, 170.28.



Exemple 2:**Préparation du dithia-3,8 tridécafluoro-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16 hexadécyne-5oate de méthyle**

[0069] A une solution de 3.02g de Foralkyl EM6 dans 30ml de méthanol sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte 1.5 ml d'une solution à 30% de méthylate de sodium dans le méthanol. Le mélange est maintenu 30 mn sous agitation puis additionné à une solution de 1.53g de chloro-7 thia-3 heptyn-5 oate de méthyle dans 10 ml de méthanol sous atmosphère inerte. On maintient sous agitation 12 heures à température ambiante puis 2 heures à 50°C puis le milieu réactionnel est versé sur 100 ml d'eau acide (98ml d'eau+2ml H₂SO₄ concentré) puis extrait 3 fois par de l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. L'huile ainsi obtenue est chromatographiée sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂/Heptane 60/40) conduisant à 2.3 grammes de dithia-3,8 tridécafluoro-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16 hexadécyn-5 oate de méthyle sous forme d'huile jaune pâle (Rendement 73.5%).

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 2.30-2.56 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.74 (s, 3H).
RMN ¹³C 50 MHz CDCl₃: 19.87, 20.29, 22.24, 31.17, 31.61, 32.05, 32.37, 52.34, 78.61, 170.31 (**1 seul C acétylénique, C porteurs de fluor non sortis**).

**Exemple 3:****Préparation de l'acide tridécafluoro-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16 dithia-3,8 hexadécyne-5oïque**

[0070] L'acide est préparé par saponification de l'ester dithia-3,8 tridécafluoro-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16 hexadécyn-5 oate de méthyle et purifié par chromatographie rapide sur une courte colonne de gel de silice (CH₂-Cl₂/MeOH). On isole ainsi l'acide sous forme de cire beige avec un rendement de 87%.

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 2.20-2.60 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.46 (t, 2H).

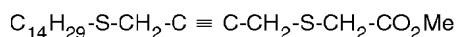
Analyse élémentaire:	C	H	S	F
Calculé	32.19	2.12	12.28	47.28
Trouvé	32.32	2.11	12.36	47.27
$\text{C}_6\text{F}_{13}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$				

Exemple 4:**Préparation du dithia-3,8 docosyne-5oate de méthyle**

[0071] A une solution de 665µl de tétradécane-thiol dans un mélange 5ml méthanol/2 ml THF sous atmosphère inerte, on ajoute 460µl d'une solution à 30% de méthylate de sodium dans le méthanol. Le mélange est maintenu 30 mn sous agitation puis on additionne 0.47g de chloro-7 thia-3 heptyn-5 oate de méthyle dans 5 ml de méthanol sous atmosphère inerte. On maintient sous agitation 8 heures à température ambiante puis le milieu réactionnel est versé sur 100 ml d'eau acide (98ml d'eau+2ml H₂SO₄ concentré) puis extrait 3 fois par de l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. La cire ainsi obtenue est chromatographiée sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂) conduisant à 1.05 g de dithia-3,8 docosyn-5 oate de méthyle sous forme d'huile. (Rendement quantitatif).

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 0.88 (s, 3H), 1.15-1.50 (m, 22H), 1.50-1.75 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.28 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.43-3.47 (m, 4H), 3.75 (s, 3H).

RMN ¹³C 100 MHz CDCl₃: 14.08, 19.71, 20.63, 22.68, 28.87, 29.09, 29.24, 29.34, 29.53, 29.61, 29.67, 31.81, 31.92, 32.55, 52.40, 77.53, 80.08, 170.47.



Exemple 5:**Préparation de l'acide dithia-3,8 docosyne-5oïque**

[0072] L'acide est préparé par saponification de l'ester dithia-3,8 docosyn-5 oate de méthyle et purifié par recristallisation dans l'heptane bouillant. On isole ainsi l'acide dithia-3,8 docosyn-5 oïque sous forme de solide blanc avec un rendement de 81.5%.

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 0.87 (t, 3H), 1.15-1.46 (m, 22H), 1.46-1.76 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.46 (m, 4H).

RMN ¹³C 50 MHz CDCl₃: 14.01, 19.53, 20.55, 22.58, 28.76, 28.92, 29.14, 29.25, 29.44, 29.56, 31.68, 31.81, 32.27, 80.34, 175.73.

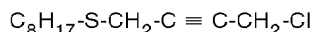
Analyse élémentaire:	C	H	O	S
Calculé	64.47	9.74	8.59	17.21
Trouvé	64.09	9.64	9.24	17.06
C ₁₄ H ₂₉ -S-CH ₂ -C ≡ C-CH ₂ -S-CH ₂ -CO ₂ H				

Exemple 6:**Préparation du Chloro-1 thia-5 tridécyne-2**

[0073] A un solution de 5g d'octanethiol dans 60 ml de méthanol sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte 6.46ml d'une solution à 30% de méthylate de sodium dans le méthanol. Le mélange est maintenu 30 mn sous agitation puis additionné à 9.35ml de dichloro-1,4-butyne-2 dans 70 ml de méthanol sous atmosphère inerte. On maintient sous agitation 12 heures à température ambiante puis le milieu réactionnel est versé sur 100 ml d'eau acide (98ml d'eau+2ml H₂SO₄ concentré) puis extrait 3 fois par de l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. Le dichloro-1,4-butyne-2 en excès dans l'huile ainsi obtenue est éliminée par distillation sous pression réduite. Le culot de distillation huileux obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂) conduisant à 7.5g de chloro-1 thia-5 tridécyne-2 sous forme d'huile jaune pâle (Rendement 94%).

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 0.82 (s, 3H), 1.1-1.3 (m, 10H), 1.30-1.65 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 4.15 (t, 2H).

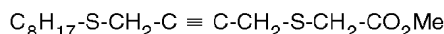
RMN ¹³C 50 MHz CDCl₃: 14.21, 19.62, 19.83, 22.77, 28.93, 29.11, 29.30, 30.87, 31.92, 77.45, 83.25.

**Exemple 7:****Préparation du dithia-3,8 hexadécyne-5oate de méthyle**

[0074] A un solution de 980 µl de thioglycolate de méthyle dans 10ml de méthanol à 10°C sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte (pour que la température n'excède pas 15°C) 2.03 ml d'une solution à 30% de méthylate de sodium dans le méthanol. Le mélange est maintenu 30 mn sous agitation puis additionné à une solution de 2.5g de chloro-1 thia-5 tridécyne-2 dans un mélange de 7 ml de méthanol avec 3 ml de THF sous atmosphère inerte. On maintient sous agitation 15 heures à température ambiante puis le milieu réactionnel est versé sur 100 ml d'eau acide (98ml d'eau+2ml H₂SO₄ concentré) puis extrait 3 fois par de l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂) conduisant à 2.3 grammes de dithia-3,8 hexadécyn-5 oate de méthyle sous forme d'huile orange pâle (Rendement 71%).

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 0.81 (t, 3H), 0.90-1.50 (m, 10H), 1.50-1.61 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.72 (s, 3H).

RMN ¹³C 50 MHz CDCl₃: 14.0, 19.53, 20.47, 22.54, 28.75, 28.92, 29.08, 31.61, 31.70, 32.35, 52.35, 77.38, 79.91, 170.38.



Exemple 8:**Préparation de l'acide dithia-3,8 hexadécyne-5oïque**

[0075] L'acide est préparé par saponification de l'ester dithia-3,8 hexadécyn-5 oate de méthyle et purifié par recristallisation dans l'heptane bouillant puis dans l'éther diisopropylique. On isole ainsi l'acide dithia-3,8 hexadécyn-5 oïque sous forme de solide beige avec un rendement de 67%.

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 0.84 (t, 3H), 1.1-1.45 (m, 10H), 1.45-1.7 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.43 (t, 2H).

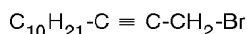
RMN ¹³C 50 MHz CDCl₃: 14.09, 19.61, 20.63, 22.64, 28.84, 29.00, 29.17, 31.76, 32.35, 80.55, 176.01.

Analyse élémentaire:	C	H	O	S
Calculé	58.29	8.39	11.09	22.23
Trouvé	58.57	8.44	11.26	21.94
C ₈ H ₁₇ -S-CH ₂ -C ≡ C-CH ₂ -S-CH ₂ -CO ₂ H				

Exemple 9:**Préparation du Bromo-1 tridécyne-2**

[0076] Le bromo-1 tridécyne-2 (huile incolore) est préparé à partir du tridécyn-2-ol-1 en utilisant le mélange CBr₄/triphénylphosphine dans le dichlorométhane pour réaliser l'halogénéation. On forme ainsi le bromo-1 tridécyne-2 (huile incolore) avec un rendement de 91%.

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 0.84 (t, 3H), 1.15-1.57 (m, 16H), 2.20 (t.t, 2H), 3.89 (t, 2H).

**Exemple 10:****Préparation de l'acide thia-3 hexadécyne-5oïque**

[0077] A une solution de 422 µl d'acide thioglycolique dans 5ml de méthanol sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte 2.20 ml d'une solution à 30% de méthylate de sodium dans le méthanol. Le mélange est maintenu 30 mn sous agitation puis additionné à une solution de 1.5g de bromo-1 tridécyne-2 dans 10 ml de méthanol sous atmosphère inerte. On maintient sous agitation 15 heures à température ambiante puis le milieu réactionnel est versé sur 100 ml d'eau acide (98ml d'eau+2ml H₂SO₄ concentré) puis extrait 3 fois par de l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. Le résidu huileux obtenu cristallise au refroidissement. L'acide thia-3 hexadécyn-5 oïque est recristallisé dans l'heptane puis dans l'éther diisopropylique et isolé sous forme de paillettes blanches avec un rendement de 25%.

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 0.87 (t, 3H), 1.1-1.65 (m, 16H), 2.19 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.46 (s, 2H).

RMN ¹³C 50 MHz CDCl₃: 14.11, 18.78, 20.81, 22.68, 28.72, 28.89, 29.12, 29.31, 29.54, 31.90, 32.31, 74.16, 85.04, 175.44.

Analyse élémentaire:	C	H	O	S
Calculé	66.62	9.69	11.83	11.86
Trouvé	66.77	9.64	12.05	
C ₁₀ H ₂₁ -C ≡ C-CH ₂ -S-CH ₂ -CO ₂ H				

Exemple 11:**Préparation du dithia-3,8 heptadécyne-5oate de méthyle**

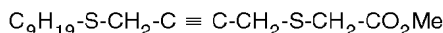
[0078] A une solution de 2ml de nonanethiol dans un mélange 20ml méthanol/5 ml THF sous atmosphère inerte, on

EP 1 044 966 A1

ajoute 2ml d'une solution à 30% de méthylate de sodium dans le méthanol. Le mélange est maintenu 30 mn sous agitation puis additionné à une solution de 2g de chloro-7 thia-3 heptyn-5 oate de méthyle dans 20 ml de méthanol sous atmosphère inerte. On maintient sous agitation 15 heures à température ambiante puis le milieu réactionnel est versé sur 100 ml d'eau acide (98ml d'eau+2ml H₂SO₄ concentré) puis extrait 3 fois par de l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. L'huile ainsi obtenue est chromatographiée sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂/Heptane 85/15) conduisant à 2.1 g de dithia-3,8 heptadécyn-5 oate de méthyle sous forme d'huile orangée. (Rendement 64%).

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 0.83 (t, 3H), 1.0-1.65 (m, 14H), 2.64 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.73 (s, 3H).

RMN ¹³C 50 MHz CDCl₃: 14.11, 19.64, 20.58, 22.66, 28.85, 29.02, 29.25, 29.48, 31.71, 31.86, 32.46, 52.46, 77.47, 80.02, 170.50.



Exemple 12:

Préparation de l'acide dithia-3,8 heptadécyne-5oïque

[0079] L'acide est préparé par saponification de l'ester dithia-3,8 heptadécyn-5 oate de méthyle et purifié par recristallisation dans l'éther diisopropylique. On isole ainsi l'acide dithia-3,8 heptadécyn-5 oïque sous forme de solide blanc avec un rendement de 44%.

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 0.84 (t, 3H), 1.1-1.45 (m, 12H), 1.45-1.7 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.46 (t, 2H).

RMN ¹³C 50 MHz CDCl₃: 14.10, 19.60, 20.62, 22.65, 28.83, 28.99, 29.22, 29.46, 31.74, 31.90, 32.35, 80.41, 176.10.

Analyse élémentaire:	C	H	O	S
Calculé	59.56	8.66	10.58	21.20
Trouvé	59.75	8.70	10.42	20.96
C ₉ H ₁₉ -S-CH ₂ -C ≡ C-CH ₂ -S-CH ₂ -CO ₂ H				

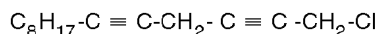
Exemple 13:

Préparation du Chloro-1 tétradécadiyne-2,5

[0080] A une solution de 5 grammes de décyn-1 dans 15 ml de THF anhydre sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte à température ambiante 38 ml de bromure d'éthylmagnésium en solution 1M dans le THF. L'addition terminée, on laisse sous agitation 30mn à température ambiante puis on porte à reflux pendant 1h30. On refroidit à température ambiante puis on ajoute 286 mg de chlorure cuivreux et on porte à nouveau à reflux pendant 1 heure. On refroidit alors entre 40 et 50°C et on ajoute 12.5g de dichloro-1,4 butyne-2 en solution dans 25 ml de THF anhydre. On porte à reflux 1 heure puis on laisse sous agitation 15 h à température ambiante avant de porter à reflux encore 2 h. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 4°C et hydrolysé avec précaution par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Le milieu est alors extrait 3 fois par de l'éther diéthylique et les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. Le résidu huileux renfermant du dichloro-1,4 butyne-2 en excès est purifié par distillation sous pression réduite pour conduire au chloro-1 tétradécadiyne-2,5. (Teb = 111-114°C, 0.36mbar) sous forme d'huile orangée (Rendement 52.4%).

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 0.87 (t, 3H), 1.1-1.5 (m, 12H), 2.13 (t.t, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.11 (t, 2H).

RMN ¹³C 50 MHz CDCl₃: 9.92, 14.05, 18.62, 22.62, 28.62, 28.84, 29.06, 19.14, 30.68, 31.79, 72.68, 74.87, 81.39, 81.71.



Exemple 14:**Préparation de l'acide thia-3 heptadécadiyne-5,8oïque**

[0081] A une solution de 372 µl d'acide thioglycolique dans 5 ml de méthanol sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte 2.02 ml d'une solution à 30% de méthylate de sodium dans le méthanol. Le mélange est maintenu 30 mn sous agitation puis on additionne une solution de 1.2g de chloro-1 tétradécadiyne-2,5 dans 6 ml de méthanol sous atmosphère inerte. On maintient sous agitation 20 heures à température ambiante puis le milieu réactionnel est versé sur 100 ml d'eau acide (98ml d'eau+2ml H₂SO₄ concentré) puis extrait 3 fois par de l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. Le résidu huileux obtenu cristallise au refroidissement. L'acide thia-3 heptadécadiyne-5,8oïque est recristallisé dans l'heptane puis dans l'hexane et enfin dans l'éther diisopropylique. On isole ainsi l'acide sous forme de cristaux beige avec un rendement de 49.4%.

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 0.84 (t, 3H), 1.05-1.50 (m, 12H), 2.13 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 9.75 (s large, 1H).

RMN ¹³C 50 MHz CDCl₃: 9.88, 14.08, 18.66, 20.53, 22.64, 28.68, 28.88, 29.09, 29.17, 31.82, 32.36, 73.32, 74.62, 79.13, 81.17, 176.21.

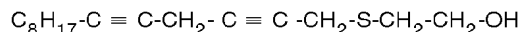
Analyse élémentaire:	C	H	O	S
Calculé	68.53	8.63	11.41	11.43
Trouvé	67.88	8.59	12.02	12.21
C ₈ H ₁₇ -C ≡ C-CH ₂ -C ≡ C-CH ₂ -S-CH ₂ -CO ₂ H				

Exemple 15:**Préparation du Thia-3 heptadécadiyne-5,8 ol-1**

[0082] A une solution de 374 µl de mercapto-2 éthanol dans 5 ml de méthanol anhydre sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte à température ambiante 1.06 ml de solution à 30% de méthylate de sodium dans le méthanol. Le mélange est maintenu 30 mn sous agitation puis additionné à une solution de 1.2g de chloro-1 tétradécadiyne-2,5 dans 6 ml de méthanol sous atmosphère inerte. On maintient sous agitation 15 heures à température ambiante puis le milieu réactionnel est versé sur 100 ml d'eau acide (98ml d'eau+2ml H₂SO₄ concentré) puis extrait 3 fois par de l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. L'huile ainsi obtenue cristallise au refroidissement. Elle est purifiée par recristallisation dans un mélange heptane/pentane puis dans un mélange heptane/pentane/diisopropyléther. On isole ainsi le thia-3 heptadécadiyne-5,8 ol-1 sous forme de paillettes jaune pâle avec un rendement de 61%.

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 0.86 (t, 3H), 1.1-1.6 (m, 12H), 2.12 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.78 (t, 2H).

RMN ¹³C 50 MHz CDCl₃: 9.84, 14.06, 18.63, 19.39, 22.61, 28.65, 28.85, 29.06, 29.14, 31.79, 34.84, 60.24, 73.36, 75.86, 78.24, 81.10.

**Exemple 16:****Préparation du Chloro-1 pentadécadiyne-2,5**

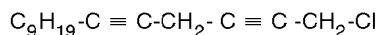
[0083] A une solution de 5 grammes de undécyne-1 dans 15 ml de THF anhydre sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte à température ambiante 34.5 ml de bromure d'éthylmagnésium en solution 1M dans le THF. L'addition terminée, on laisse sous agitation 30mn à température ambiante puis on porte à reflux pendant 1h30. On refroidit à température ambiante puis on ajoute 260 mg de chlorure cuivreux et on porte à nouveau à reflux pendant 1 heure. On refroidit alors à température ambiante et on ajoute assez rapidement 11.3g de dichloro-1,4 butyne-2. On porte à reflux 1h30 puis on laisse sous agitation 15 h à température ambiante avant de porter à reflux encore 3h. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 4°C et hydrolysé avec précaution par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Le milieu est alors extrait 3 fois par de l'éther diéthylique et les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une

EP 1 044 966 A1

solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. Le résidu huileux renfermant du dichloro-1,4 butyne-2 en excès est purifié par distillation sous pression réduite pour conduire au chloro-1 pentadécadiyne-2,5 sous forme d'huile incolore avec un rendement de 37.8%.

RMN ^1H 200 MHz CDCl_3 : 0.87 (t, 3H), 1.1-1.55 (m, 14H), 2.14 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.13 (t, 2H).

RMN ^{13}C 50 MHz CDCl_3 : 9.96, 14.10, 18.66, 22.66, 28.64, 28.86, 29.13, 29.27, 29.47, 30.73, 31.86, 72.67, 74.91, 80.86, 81.76.



Exemple 17:

Préparation de l'acide thia-3 octadécadiyne-5,8oïque

[0084] A une solution de 611 μl d'acide thioglycolique dans 7ml de méthanol sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte 3.2 ml d'une solution à 30% de méthylate de sodium dans le méthanol. Le mélange est maintenu 30 mn sous agitation puis additionné à une solution de 2g de chloro-1 pentadécadiyne-2,5 dans 20 ml de méthanol sous atmosphère inerte. On maintient sous agitation 20 heures à température ambiante puis le milieu réactionnel est versé sur 100 ml d'eau acide (98ml d'eau+2ml H_2SO_4 concentré) puis extrait 3 fois par de l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées (Na_2SO_4), filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. Le résidu huileux obtenu cristallise au refroidissement. L'acide thia-3 octadécadiyne-5,8 oïque est recristallisé dans l'éther diisopropylique et ainsi isolé sous forme de solide blanc avec un rendement de 26%.

RMN ^1H 200 MHz CDCl_3 : 0.87 (t, 3H), 1.1-1.6 (m, 14H), 2.13 (t.t, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.45 (s, 2H), 10.78 (s large, 1H).

RMN ^{13}C 50 MHz CDCl_3 : 9.87, 14.10, 18.65, 20.52, 22.66, 28.67, 29.13, 29.26, 29.46, 31.85, 32.35, 73.30, 74.62, 79.11, 81.16, 176.25.

Analyse élémentaire:	C	H	O	S
Calculé	69.34	8.90	10.87	10.89
Trouvé	69.17	8.91	10.70	10.66
$\text{C}_9\text{H}_{19}-\text{C} \equiv \text{C}-\text{CH}_2-\text{C} \equiv \text{C}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$				

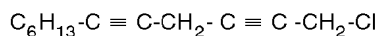
Exemple 18:

Préparation du Chloro-1 dodécadiyne-2,5

[0085] A une solution de 4 grammes de octyne-1 dans 15 ml de THF anhydre sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte à température ambiante 38.1 ml de bromure d'éthylmagnésium en solution 1M dans le THF. L'addition terminée, on laisse sous agitation 30mn à température ambiante puis on porte à reflux pendant 1h30. On refroidit à température ambiante puis on ajoute 287 mg de chlorure cuivreux et on porte à nouveau à reflux pendant 1 heure. On refroidit alors à température ambiante et on ajoute au goutte à goutte rapide 9.95ml de dichloro-1,4 butyne-2 en solution dans 20 ml de THF anhydre. On laisse sous agitation 30 mn à température ambiante puis on porte à reflux 2 heures puis on laisse sous agitation 15 h à température ambiante avant de porter à reflux encore 2 h. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 4°C et hydrolysé avec précaution par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Le milieu est alors extrait 3 fois par de l'éther diéthylique et les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. Le résidu huileux renfermant du dichloro-1,4 butyne-2 en excès est purifié par distillation sous pression réduite et le chloro-1 dodécadiyne-2,5 est isolé sous forme d'huile jaune pâle (Rendement 36%).

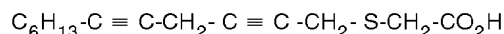
RMN ^1H 200 MHz CDCl_3 : 0.88 (t, 3H), 1.1 - 1.5 (m, 8H), 2.14 (t.t, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.13 (t, 2H).

RMN ^{13}C 50 MHz CDCl_3 : 9.97, 14.04, 18.66, 22.53, 28.53, 28.60, 30.74, 31.31, 72.71, 74.89, 81.46, 81.76.



Exemple 19:**Préparation de l'acide thia-3 pentadécadiyne-5,8oïque**

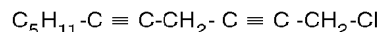
[0086] A une solution de 742 µl d'acide thioglycolique dans 8 ml de méthanol sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte 3.85 ml d'une solution à 30% de méthylate de sodium dans le méthanol. Le mélange est maintenu 30 mn sous agitation puis additionné à une solution de 2 g de chloro-1 dodécadiyne-2,5 dans 20 ml de méthanol sous atmosphère inerte. On maintient sous agitation 15 heures à température ambiante puis le milieu réactionnel est versé sur 100 ml d'eau acide (98 ml d'eau + 2 ml H₂SO₄ concentré) puis extrait 3 fois par de l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. Le résidu huileux obtenu cristallise à froid. L'acide thia-3 pentadécadiyne-5,8oïque est recristallisé dans l'éther diisopropylique.

**Exemple 20:****Préparation du Chloro-1 undécadiyne-2,5**

[0087] A une solution de 5 grammes d'heptyne-1 dans 15 ml de THF anhydre sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte à température ambiante 54.6 ml de bromure d'éthylmagnésium en solution 1M dans le THF. L'addition terminée, on laisse sous agitation 30 mn à température ambiante puis on porte à reflux pendant 1 h 30. On refroidit à température ambiante puis on ajoute 412 mg de chlorure cuivreux et on porte à nouveau à reflux pendant 1 heure. On refroidit alors à température ambiante et on ajoute assez rapidement 14.2 ml de dichloro-1,4 butyne-2. On porte à reflux 1 h 30 puis on laisse sous agitation 15 h à température ambiante avant de porter à reflux encore 2 h 30. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 4°C et hydrolysé avec précaution par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Le milieu est alors extrait 3 fois par de l'éther diéthylique et les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide au rotavapor. Le résidu huileux renfermant du dichloro-1,4 butyne-2 en excès est purifié par distillation sous pression réduite pour conduire à 6.55 g de chloro-1 undécadiyne-2,5 sous forme d'huile jaune pâle (Rendement 69%).

RMN ¹H 200 MHz CDCl₃: 0.88 (t, 3H), 1.1 - 1.5 (m, 6H), 2.13 (t.t, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.13 (t, 2H).

RMN ¹³C 50 MHz CDCl₃: 9.92, 13.94, 18.58, 22.17, 28.32, 30.71, 31.02, 72.68, 74.86, 81.38, 81.72.

**Exemple 21 :****Préparation de l'acide thia-3 heptadécatriyne-5,8,11oïque**

[0088] Cette synthèse est réalisée en quatre étapes :

- La première étape consiste à préparer à partir de l'heptyne commercial le chloro-1 undécadiyne-2,5 par condensation du dichloro-1,4 butyne (voir l'exemple 20).
- A la seconde étape, le tétradécatriyne-2,5,8 ol est obtenu par réaction du dianion de l'alcool propargylique sur le chloro-1 undécadiyne-2,5.
- A la troisième étape, le tétradécatriyne-2,5,8 ol est transformé en bromure correspondant par action du tribromure de phosphore.
- Enfin, à la quatrième étape, ce bromure est mis en réaction avec le dianion de l'acide thioglycolique.

a) Préparation du tétradécatriyne-2,5,8ol

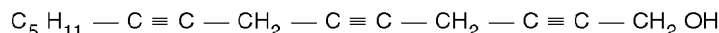
Le dianion de l'alcool propargylique est préparé par échange des protons acides (alcool et acétylénique) avec le chlorure de propyle magnésium. Une solution diluée de 4,8 cm³ d'alcool propargylique (0,082 Mole) diluée par 10 cm³ de T.H.F. anhydre est ajoutée goutte à goutte à une suspension contenant 2,1 équivalents de chlorure de propylmagnésium agitée à 0° sous atmosphère inerte dans 100 cm³ de T.H.F. Cet organomagnésien (0,17 Mole) est préparé en faisant réagir 14 cm³ de chloropropane avec 4,2 g de magnésium dans le T.H.F.

Le dégagement de propane ayant cessé, on laisse la température s'élever jusqu'à 20°C puis on porte alors

le mélange à la température d'ébullition du solvant pendant 1 h 30. On ajoute alors 0,7 g de cyanure cuivreux qui se solubilise dans le milieu progressivement. On obtient une solution limpide puis à une température de 50° C on ajoute à ce dianion 15 g de chloro-1 undécadiyne-2,5 (0,082 Mole) dilué par 10 cm³ de T.H.F. et ensuite le mélange est porté sous agitation pendant trois heures à la température d'ébullition du solvant - puis abandonné à température ordinaire pendant la nuit.

Ensuite, le mélange réactionnel est versé lentement dans 200 cm³ d'une solution aqueuse 1 N d'acide sulfurique, puis extrait trois fois par 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'aide d'une solution de chlorure d'ammonium, séchées sur sulfate de magnésium puis l'acétate d'éthyle est éliminé. Le tétradécatriyn-2,5,8 ol brut est dissous dans 150 cm³ d'heptane bouillant.

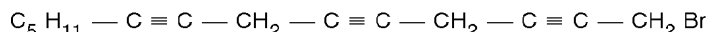
La solution est alors filtrée, puis refroidie à - 20°C. Les cristaux formés sont rapidement essorés et séchés. On obtient ainsi 7 g de tétradécatriyn -2,5,8 ol sous forme de cristaux beiges.



b) Préparation du bromo-1 tétradécatriyn-2,5,8

On transforme directement en bromure correspondant l'alcool obtenu précédemment en ajoutant 2 cm³ de tribromure de phosphore (0,0216 mole) à cet alcool dilué dans 50 cm³ d'éther éthylique. Ce mélange agité sous atmosphère inerte et à l'abri de la lumière est porté à la température d'ébullition du solvant pendant 2 heures puis lavé à température ordinaire à l'aide d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium.

La phase organique est décantée puis séchée sur sulfate de magnésium. Trois heures plus tard, le sulfate de magnésium est éliminé par filtration. Le filtrat contenant le bromo-1 tétradécatriyn-2,5,8 est utilisé directement à l'étape suivante.



c) Préparation de l'acide thia-3 heptadécatriyn-5,8,11 oïque

Au filtrat ainsi obtenu, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, une solution contenant 0,0346 mole du dianion de l'acide thioglycolique. Ce dianion étant préparé au préalable en traitant à température ordinaire et sous atmosphère inerte 2,4 cm³ d'acide thioglycolique (0,0346 Mole) dissous dans 50 cm³ de méthanol par 4,2 g de méthanolate de sodium (0,076 mole).

Une heure après l'ajout de ce dianion, à la solution contenant le bromo-1 tétradécatriyn-2,5,8 ce dernier est totalement transformé.

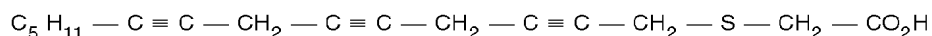
Le mélange réactionnel est versé dans une solution de 350 cm³ d'acide sulfurique 1 N glacé. Le mélange est extrait trois fois à l'éther éthylique. Les phases éthérées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées.

L'acide thia-3 heptadécatriyn-5,8,11 oïque brut ainsi obtenu sous forme d'un liquide visqueux est dissous dans 100 cm³ d'éther isopropylique. A la solution obtenue, on ajoute du noir animal, le mélange est agité pendant un quart d'heure à température ordinaire puis filtré. Le filtrat est concentré à environ 40 cm³ et de l'heptane est ajouté jusqu'à l'apparition d'un trouble. Le mélange est alors refroidi à - 5°C. Les cristaux formés sont rapidement filtrés, séchés et conservés à 0°C. On obtient 3 g d'acide thia-3 heptadécatriyn-2,5,8 oïque de couleur beige.

Les spectres de ¹H et ¹³C RMN sont conformes à la structure.

RMN ¹H 80 MHz CDCl₃ : 0.80 (t, 3 H), 1.1 - 1.65 (m, 6H), 2.15 (t.t., 2 H), 3.16 (s, 4), 3.44 (s, 4 H), 10.0 - 11.0 (ma, H).

RMN ¹³C 100 MHz CDCl₃ : 9.76, 9.95, 14.00, 18.67, 20.52, 22.22, 28.42, 31.08, 32.48, 73.55, 73.75, 75.09, 75.21, 78.33, 81.06, 176.47.



Exemple 22:

[0089] Dans cet exemple, on a illustré diverses formulations concrètes à base des composés selon l'invention.

A- VOIE ORALE**[0090]**

- 5 (a) Comprimé de 0,2 g
- Composé de l'exemple 2 0,001 g
 - Amidon 0,114 g
 - Phosphate bicalcique 0,020 g
 - 10 - Silice 0,020 g
 - Lactose 0,030 g
 - Talc 0,010 g
 - Stéarate de magnésium 0,005 g
- 15 (b) Suspension buvable en ampoules de 5 ml
- Composé de l'exemple 3 0,001 g
 - Glycérine 0,500 g
 - Sorbitol à 70% 0,500 g
 - 20 - Saccharinate de sodium 0,010 g
 - Parahydroxybenzoate de méthyle 0,040 g
 - Arôme qs
 - Eau purifiée qsp 5 ml
- 25 (c) Comprimé de 0,8 g
- Composé de l'exemple 5 0,500 g
 - Amidon pré-gélatinisé 0,100 g
 - Cellulose microcristalline 0,115 g
 - 30 - Lactose 0,075 g
 - Stéarate de magnésium 0,010 g
- (d) Suspension buvable en ampoules de 10 ml
- 35 - Composé de l'exemple 15 0,05 g
 - Glycérine 1,000g
 - Sorbitol à 70% 1,000g
 - Saccharinate de sodium 0,010 g
 - Parahydroxybenzoate de méthyle 0,080 g
 - 40 - Arôme qs
 - Eau purifiée qsp 10 ml

B- VOIE TOPIQUE**[0091]**

- (a) Onguent
- Composé de l'exemple 10 0,020 g
 - 50 - Myristate d'isopropyle 81,700 g
 - Huile de vaseline fluide 9,100 g
 - Silice ("Aérosil 200" vendue par DEGUSSA) 9,180 g
- (b) Onguent
- 55 - Composé de l'exemple 8 0,300 g
 - Vaseline blanche codex 100 g

(c) Crème Eau-dans-Huile non ionique

- Composé de l'exemple 7 0,100 g
- Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles ("Eucerine anhydre" vendu par BDF) 39,900 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
- Parahydroxybenzoate de propyle 0,075 g
- Eau déminéralisée stérile qsp 100 g

(d) Lotion

- Composé de l'exemple 4 0,100 g
- Polyéthylène glycol (PEG 400) 69,900 g
- Ethanol à 95% 30,000 g

(e) Onguent hydrophobe

- Composé de l'exemple 14 0,300 g
- Mirystate d'isopropyle 36,400 g
- Huile de silicone ("Rhodorsil 47 V 300" vendu par RHONE-POULENC) 36,400 g
- Cire d'abeille 13,600 g
- Huile de silicone ("Abil 300.000 cst" vendu par GOLDSCHMIDT) 100g

(f) Crème Huile-dans-Eau non ionique

- Composé de l'exemple 4 0,500 g
- Alcool cétylique 4,000 g
- Monostéarate de glycérole 2,500 g
- Stéarate de PEG 50 2,500 g
- Beurre de karité 9,200 g
- Propylène glycol 2,000 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
- Parahydroxybenzoate de propyle 0,075 g
- Eau déminéralisée stérile 100 g

Exemple 23

[0092] Dans cet exemple on a illustré plusieurs de résultats de tests biologiques des composés de l'invention, ainsi que d'exemples comparatifs.

[0093] Les tests biologiques effectués correspondent à ceux décrits dans la demande. La méthode utilisée pour déterminer les AC50 est celle décrite dans Kliwer et al., Nature 358, 771-774, 1992. Ainsi, le pouvoir activateur via PPAR- α , PPAR- γ ou PPAR- δ , de molécules peut être évalué avec un test de transactivation dans lequel les cellules HeLa ont été cotransfectées par un vecteur d'expression codant pour ces récepteurs et un plasmide rapporteur contenant un élément de réponse PPRE cloné en amont d'une partie d'un promoteur du virus SV40 et du gène luciférase. Les cellules cotransfectées sont traitées pendant 24 heures avec les molécules à tester et l'activité de la luciférase est déterminée par luminescence.

La référence 1, molécule de référence des PPAR- α est l'acide [4-Chloro-6(2,3-dimethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-yl-sulfany]acétique;

La référence 2, molécule de référence des PPAR- δ et PPAR- γ est la 5-{4[2-(methyl-pyridin-2-yl-amino)-éthoxy]-benzyl}-thiazolidine-2,4-dione;

Les exemples comparatifs 1 et 2 sont des acides gras insaturés de type thiaicosa(poly)ynoïque, issus de la demande de brevet européen EP 342115.

L'exemple comparatif 1 est l'acide thia-3eicosatérayne-5,8,11,14oïque. L'exemple comparatif 2 est l'acide thia-3eicosatriyne-5,8,11oïque.

[0094] Les résultats obtenus dans les tests de transactivation des récepteurs de type PPARs sont regroupés dans le tableau suivant :

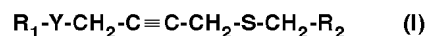
	α		γ		δ	
composés	Ymax %	AC50 μ M	Ymax %	AC50 μ M	Ymax %	AC50 μ M
référence 1	100	1,4	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
référence 2	n.a.	n.a.	100	0,07	100	0,13
exemple 8	91	2,9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
exemple 10	142	1,5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
exemple 14	116	1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
exemple 21	138	3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
exemple comparatif 1	128	4	83	3	125	7
exemple comparatif 2	112	5	58	4	74	11

n.a. signifie non actif

[0095] Ces résultats montrent l'activation sélective des composés de l'invention pour les récepteurs de type PPAR- α . Ces résultats montrent également que des acides gras insaturés de type thiaicosa(poly)ynoïque, issus de la demande de brevet européen EP 342115 ne présentent pas cette propriété d'activation sélective des récepteurs de type PPAR- α .

Revendications

1. Composés (poly)thia-alcynoïques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule (I) suivante :



dans laquelle :

- Y représente :

- (a) un radical -S(O)_t,
t est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2,
- (b) un radical -CH₂-,
- (c) un radical -C \equiv C-,
- (d) un radical -C = C-,

- R₁ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 18 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 18 atomes de carbone, ou un radical alkynyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 18 atomes de carbone, ce radical pouvant en outre comprendre un ou plusieurs atomes d'oxygène et/ou atomes d'azote et/ou atomes de soufre,

étant entendu que :

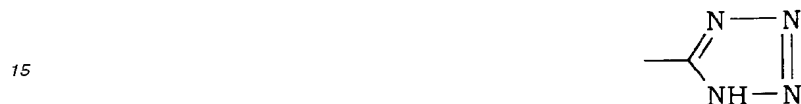
- lorsque Y représente (b), alors R₁ comprend un nombre d'atomes compris entre 1 et 12 inclusivement, et de préférence compris entre 4 et 12 inclusivement, et de manière encore plus préférentielle entre 6 et 12 inclusivement,

- lorsque Y représente (c), alors R_1 comprend un nombre d'atomes compris entre 1 et 10 inclusivement, et de préférence compris entre 4 et 10 inclusivement, et de manière encore plus préférentielle entre 6 et 10 inclusivement,

5 - lorsque Y est différent de (b) et que R_1 est un radical insaturé ou comporte un hétéroatome, alors l'insaturation et/ou l'hétéroatome de R_1 ne peuvent pas être en position α par rapport à Y,

- R_2 représente :

10 (a) un radical tétrazolyle de formule



(b) un radical nitrile,
20 (c) un radical oxazolinyle de formule



(d) un radical CH_2OR_3 ,
(e) un radical $-\text{CO}-\text{R}_4$,
30 R_3 et R_4 ayant les significations données ci-après,

- R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou polyhydroxyalkyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone, un radical cycloaliphatique ayant de 3 à 6 atomes de carbone, R_3 pouvant en outre représenter un radical tétrahydropyrranyle,

35 - R_4 représente :

(a) un atome d'hydrogène,
(b) un radical alkyle inférieur,
40 (c) un radical $-\text{NR}'(\text{R}'')$,
 R' et R'' ayant les significations données ci-après,
(d) un radical $-\text{OR}_5$
 R_5 ayant la signification donnée ci-après,

45 - R_5 représente :

(a) un atome d'hydrogène,
(b) un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 18 atomes de carbone,
(c) un radical monohydroxyalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
50 (d) un radical polyhydroxyalkyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone et comprenant de 2 à 5 groupes hydroxyles,
(e) un radical aryle
(f) un radical aralkyle éventuellement substitué par :

55 - un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 18 atomes de carbone,
- un ou plusieurs radicaux $-\text{CO}-\text{R}'''$,
- un ou plusieurs radicaux $-\text{O}-\text{R}'''$,
 R''' ayant la signification donnée ci-après,

- R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical alkényle ayant de 3 à 4 atomes de carbone, un radical cycloaliphatique ayant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide aminé ou de sucre aminé, ou encore pris ensemble forment un hétérocycle,

- R''' représente un atome d'hydrogène, ou une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 18 atomes de carbone,

et les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (i) ainsi que leurs sels.

- Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, de zinc, d'une amine organique ou d'un acide minéral ou organique.
- Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés par le fait que les radicaux alkyles inférieurs sont choisis parmi les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, n-butyle, tertiobutyle, pentyle ou hexyle.
- Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 18 atomes de carbone éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène sont choisis parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertiobutyle, pentyle, hexyle, ou 2-éthylhexyle, octyle, nonyle, décyle, dodécyle, dodécanyl, tétradécanyl ou tridécafluoro-3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-octyle.
- Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkényles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 18 atomes de carbone sont choisis parmi les radicaux allyle, butényle, hexényle, octényle, décényle, dodécényle, ou tétradécényle.
- Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkynyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 18 atomes de carbone sont choisis parmi les radicaux propynyle, butyne-2-yle, pentyn-2-yle, hexyn-2-yle, octyn-2-yle, décyn-2-yle, ou dodécyn-2-yle-2.
- Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux monohydroxyalkyles ayant de 1 à 6 atomes de carbone sont choisis parmi les radicaux 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.
- Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyhydroxyalkyles ayant de 2 à 6 atomes de carbone sont choisis parmi les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.
- Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aryles correspondent à un radical phényle, éventuellement substitué par au moins un halogène, un alkyle inférieur, un hydroxyle, un alkoxy, une fonction nitro, un radical polyéther ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle inférieur.
- Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aralkyles, sont choisis parmi le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitués par au moins un halogène, un alkyle inférieur, un hydroxyle, un alkoxy, une fonction nitro, un radical polyéther ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle inférieur.
- Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux cycloaliphatique ayant de 3 à 6 atomes de carbone, sont choisis parmi un radical cyclopropyle, un radical cyclopentyle ou un radical cyclohexyle.
- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes d'acides aminés sont choisis dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.
- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de sucres aminés sont choisis dans le groupe constitué par les restes dérivant de la glucosamine, de la galactosamine, de la mannosamine ou de la méglumine.

14. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux hétéro-cycliques sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitués en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou par un mono- ou polyhydroxyalkyle.

15. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :

- le dithia-3,8 tridécafluoro-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16 hexadécyne-5oate de méthyle,
- l'acide tridécafluoro-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16 dithia-3,8 hexadécyne-5oïque,
- le dithia-3,8 docosyne-5oate de méthyle,
- l'acide dithia-3,8 docosyne-5oïque,
- le dithia-3,8 hexadécyne-5oate de méthyle,
- l'acide dithia-3,8 hexadécyne-5oïque,
- l'acide thia-3 hexadécyne-5oïque,
- le dithia-3,8 heptadécyne-5oate de méthyle,
- l'acide dithia-3,8 heptadécyne-5oïque,
- l'acide thia-3 heptadécadiyne-5,8oïque,
- l'acide thia-3 octadécadiyne-5,8oïque,
- l'acide thia-3 pentadécadiyne-5,8oïque,
- l'acide thia-3octadecatriyne-5,8,11oïque,
- l'acide thia-3octadecayne-5oïque,
- l'acide thia-3heptadecatriyne-5,8,11oïque,
- l'acide thia-3heptadecayne-5oïque,
- l'acide thia-3hexadecatriyne-5,8,11oïque,
- l'acide thia-3hexadecadiyne-5,8oïque,
- l'acide thia-3pentadecatriyne-5,8,11oïque,
- l'acide thia-3pentadecayne-5oïque,
- l'acide thia-3tétradecayne-5oïque,
- l'acide thia-3 heptadecatriyne-5,8,11oïque

16. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins l'une des, et de préférence toutes les, caractéristiques suivantes :

- R₂ est un radical -CO-R₄,
- R₄ est un radical hydroxyle,
- Y est choisi parmi
- le radical (c) et R₁ est un radical alkyle ayant de 4 à 10 atomes de carbone ,

ou le radical (a) dans lequel t égal 0 et R₁ est un radical alkyle ayant de 4 à 12 atomes de carbone, ou le radical (b) et R₁ est un radical alkyle substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ayant de 4 à 12 atomes de carbone,

17. Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16.

18. Composition selon la revendication 17, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 16 est comprise entre 0,0001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

19. Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 17 ou 18 pour l'hygiène corporelle ou capillaire et plus particulièrement pour réguler le métabolisme des lipides cutanés, pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches.

20. Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 17 ou 18 pour améliorer la fonction barrière cutanée ou promouvoir la différenciation et inhiber la prolifération épidermique.

21. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 à titre de médicament.

22. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des affections dermatologiques liées à une anomalie de la différenciation des cellules épidermiques et, notamment, le psoriasis, l'eczéma, le lichen plan, les lésions de la peau associées à un lupus ; des dermatites, telles que les dermatites atopique, séborrhéique ou solaire ; des kératoses, telles que la kératose séborrhéique, sénile, actinique, photo-induite ou folliculaire ; de l'acné vulgaire, des kéloïdes, des nevi, des verrues, des ichtyoses, des cancers cutanés ; ou d'affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation telles que l'arthrite.
23. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16.
24. Composition selon la revendication 23, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 16 est comprise entre 0,001 % et 10 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

Figure 1

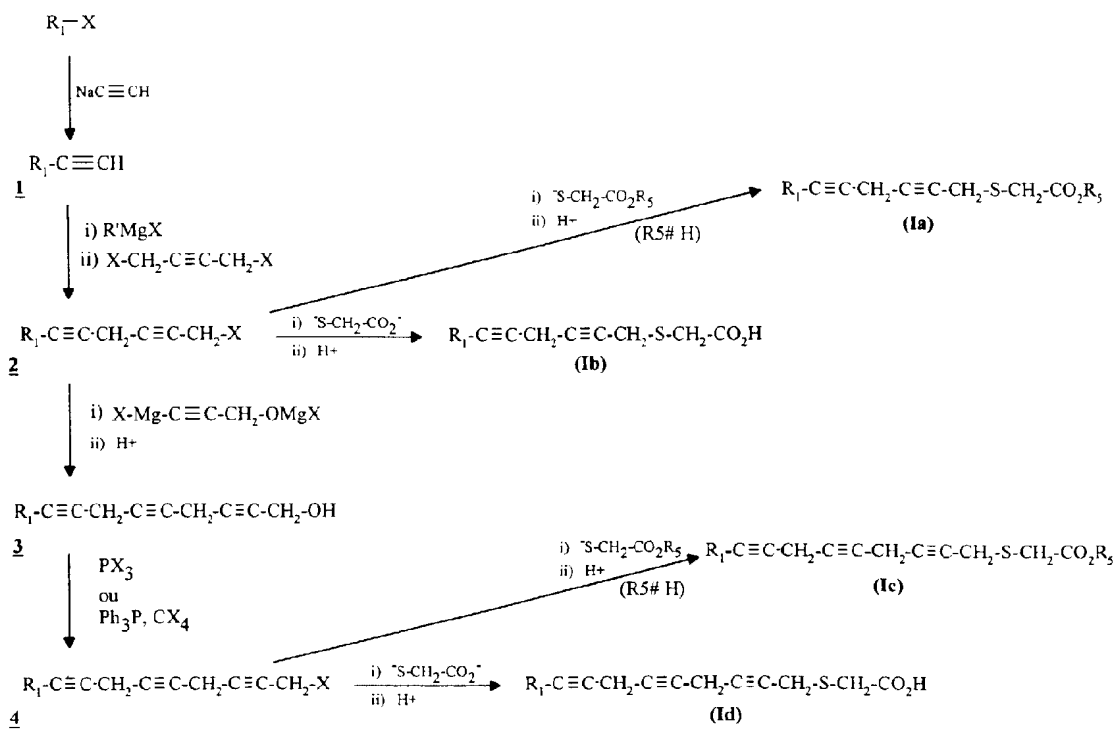


Figure 2

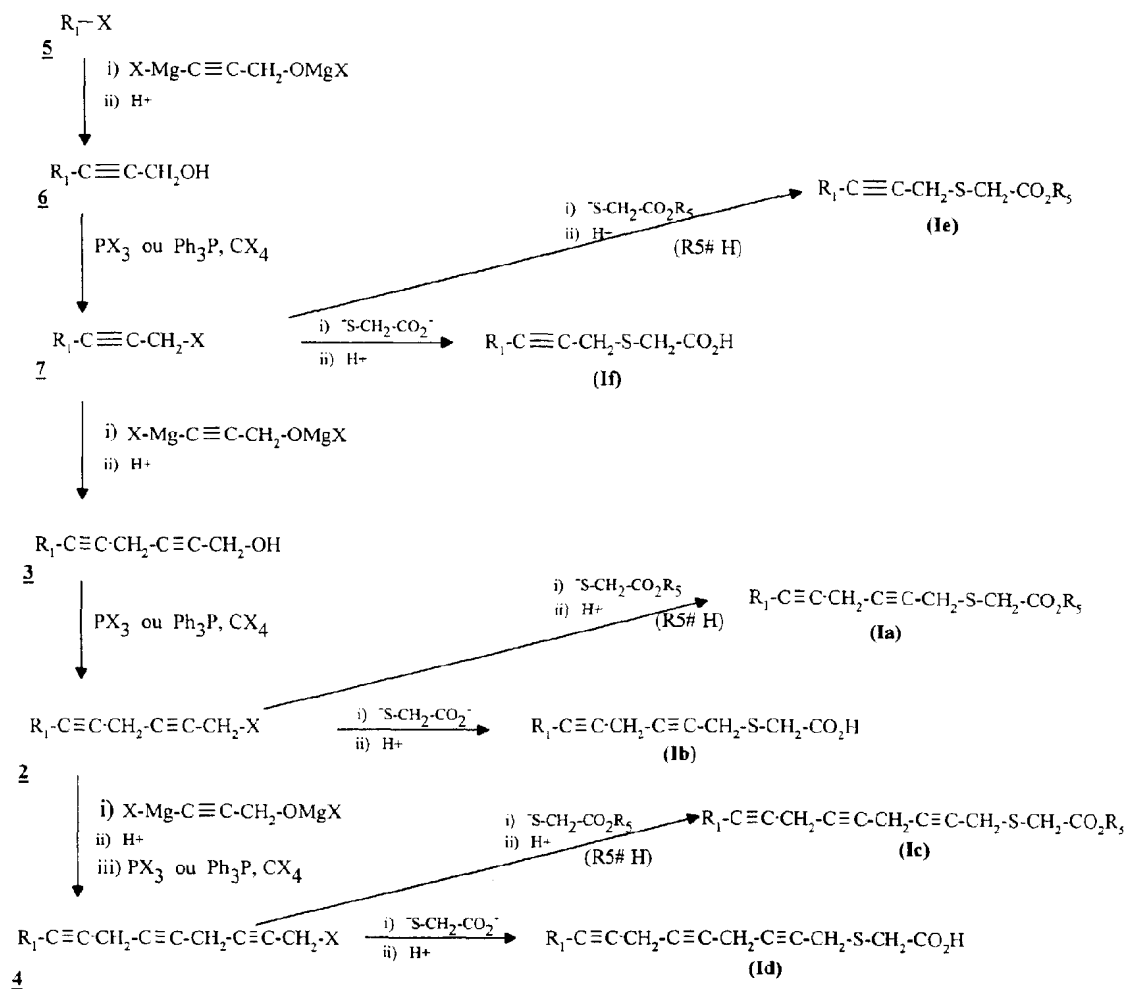


figure 3

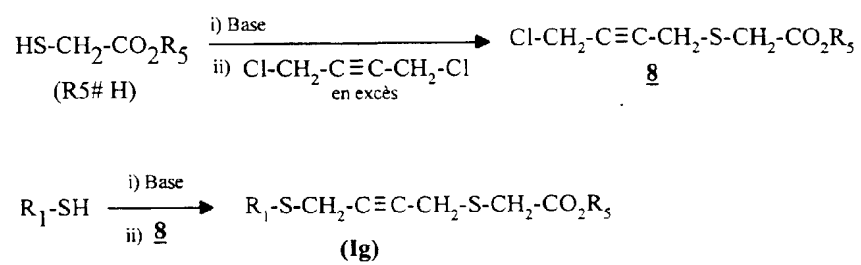


figure 4

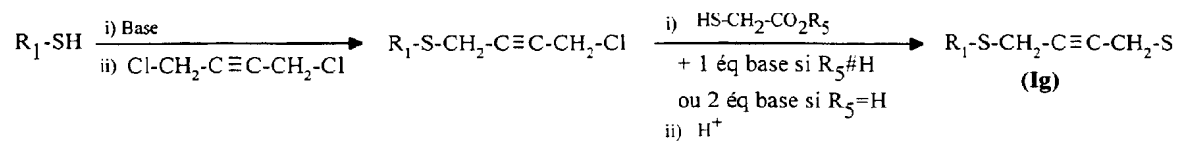


Figure 5

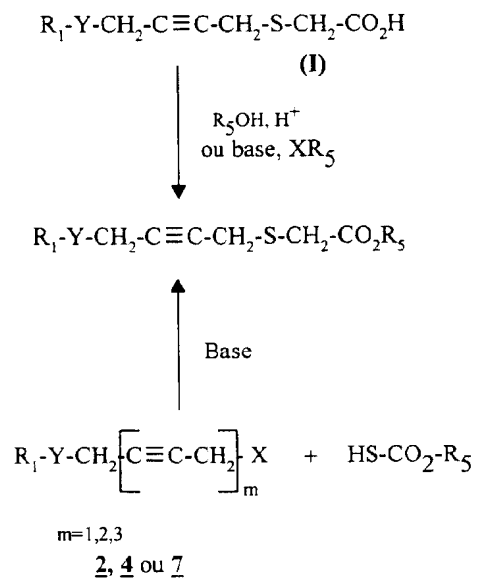


Figure 6

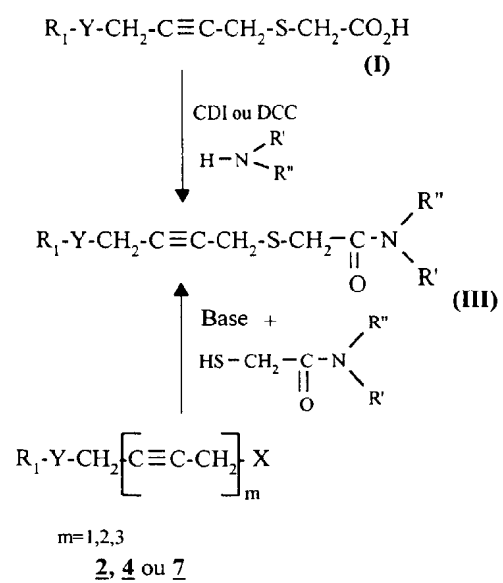
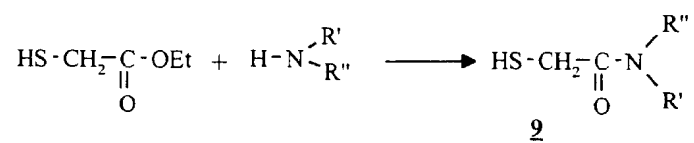


Figure 7





Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 00 40 1002

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
A,D	EP 0 342 115 A (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES CIRD) 15 novembre 1989 (1989-11-15) * page 8, ligne 18 - page 9, ligne 21; exemples de préparation 1, 2, 9 * ---	1,17-24	C07C323/52 C07C323/12 C07D257/04 C07D263/10 A61K31/19 A61K31/10 A61K31/41 A61K31/42
A	DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US STN. CAPLUS accession no. 1975:155358, XP002129417 * abrégé * -& JP 49 102616 A (MEIJI CONFECTIONARY CO LTD) -----	1,21-23	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7) C07C A61K C07D
Lieu de la recherche BERLIN		Date d'achèvement de la recherche 8 juin 2000	Examineur Van Amsterdam, L
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 03 82 (P04C02)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 00 40 1002

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

08-06-2000

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 342115 A	15-11-1989	FR 2631339 A	17-11-1989
		AT 80384 T	15-09-1992
		AU 623649 B	21-05-1992
		AU 3452289 A	16-11-1989
		CA 1328465 A	12-04-1994
		DE 68902772 D	15-10-1992
		DE 68902772 T	21-01-1993
		DK 227789 A	11-11-1989
		JP 2117654 A	02-05-1990
		JP 2763916 B	11-06-1998
		PT 90492 A,B	30-11-1989
		US 5151534 A	29-09-1992
		US 5268494 A	07-12-1993
		ZA 8903474 A	30-01-1991
JP 49102616 A	27-09-1974	JP 1040591 C	31-03-1981
		JP 55031778 B	20-08-1980

EPO FORM P0460

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No 12/82